

# Rivaroxaban nella fibrillazione atriale non valvolare: l'importanza dei sottogruppi

## *Rivaroxaban in non valvular atrial fibrillation: subgroups analysis*

Cesare Greco

**ABSTRACT:** *Rivaroxaban in non valvular atrial fibrillation: subgroups analysis. C. Greco.*

After the ROCKET AF study main paper several subgroups analysis were recently published. These studies are useful to better evaluate the rivaroxaban efficacy and safety in different clinical conditions. Here the subgroup analysis of patients with moderate renal failure, heart failure and diabetes are presented. Post hoc data on patients who underwent an electrical or pharmacological cardioversion during ROKET AF follow up were available and here we analyze also the results of the first randomized study on electrical

cardioversion in patients treated with new oral anticoagulants: the X-veRT trial. A metanalysis of all the studies with rivaroxaban (one on stroke prevention in atrial fibrillation, two on acute coronary syndromes, four on deep venous thrombosis prophylaxis and two on pulmonary embolism treatment) with respect to the risk of myocardial infarction is examined.

*Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2014; 82: 16-19.*

---

UOC Cardiologia III - Azienda Complesso Ospedaliero S Giovanni Addolorata-Roma

Corresponding author: Dott. Cesare Greco; Viale Parioli 47; I-00197 Roma, Italy; E-mail address: cgreco@hsangiiovanni.roma.it

---

### **Il problema della fibrillazione atriale**

La probabilità di andare incontro ad una fibrillazione atriale (FA) nel corso della vita è sorprendentemente elevata e si aggira intorno al 25%. La prevalenza dell'aritmia nella popolazione generale si aggira infatti intorno all'1-2% con valori crescenti con l'aumentare dell'età, fino a superare il 15% nei grandi anziani; analogamente anche l'incidenza della FA e delle sue complicanze è età dipendente. La complicanza più grave è certamente l'ictus: più del 15% dei casi di ictus possono essere attribuiti alla FA ed in questo caso hanno più alta mortalità, maggiore durata di degenza ospedaliera, più disabilità e maggiore rischio di recidive rispetto all'ictus non associato a FA. La FA aumenta infatti la mortalità per tutte le cause. Il numero di pazienti con FA in Italia può essere stimato in circa 1 milione di casi con circa 160.000 nuovi casi all'anno. Dei 200.000 casi di ictus mediamente stimati verificarsi ogni anno in Italia, quasi il 20% sono imputabili alla FA, con le ospedalizzazioni per complicanze a determinare la maggior parte dei costi per il SSN [1].

### **La prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale: i NAO**

In questo contesto epidemiologico la prevenzione dell'ictus rappresenta un provvedimento terapeutico molto importante. Essa è basata sull'uso di anticoagulanti in funzione delle caratteristiche del

paziente con FA per rischio embolico ed emorragico, questi ultimi valutati secondo score validati. Secondo le Linee Guida dell'ESC [2] nei pazienti a basso rischio embolico (età inferiore ai 65 anni con FA non valvolare isolata, sesso femminile incluso) con CHA2DS2-VASc uguale a 0 non è raccomandata alcuna terapia anticoagulante. Nei pazienti con CHA2DS2-VASc pari o maggiore di 1 è consigliabile utilizzare una terapia anticoagulante orale a scelta tra i tradizionali antagonisti della vit.K (VKA) o tra i nuovi anticoagulanti orali (NAO): un inibitore diretto della trombina (dabigatran) o uno degli inibitori diretti del fattore X (rivaroxaban, apixaban, ed ora anche edoxaban).

I NAO, avendo mostrato nella FA non valvolare di essere non inferiori ai VKA e più sicuri, sono in generale preferibili rispetto ai VKA a causa delle interazioni di questi ultimi con altri farmaci e con la dieta e per la necessità di continui aggiustamenti del dosaggio in base all'INR. Gli anticoagulanti orali tradizionali sono infatti farmaci efficaci e sicuri se il paziente è ben controllato; in caso contrario il rischio di eventi avversi come ictus ischemico ed emorragie, incluse le emorragie intracraniche, aumenta considerevolmente.

La scelta del trattamento antitrombotico più opportuno deve essere basata sulla stratificazione del rischio trombo embolico, sulla qualità della terapia anticoagulante orale (TAO) attuabile e sul rischio emorragico del singolo paziente.

Nello spazio di soli quattro anni sono stati pubblicati i trial di comparazione dei VKA ed i NAO

attualmente approvati (RE-LY dabigatran, ARI-STOTLE apixaban, ROCKET-AF rivaroxaban, EN-GAGE AF edoxaban). Questi farmaci hanno effetti prevedibili, non necessitano di monitoraggio e si sono dimostrati altamente efficaci nella riduzione dell'ictus e dell'embolia sistemica non a carico del sistema nervoso centrale, rispetto alla terapia con VKA, con benefici rilevanti in termini di riduzione delle emorragie intracraniche. I trial regolatori dei NAO sono stati condotti su popolazioni ampie di pazienti con FA non valvolare caratterizzate da diversi livelli di rischio di ictus, da varie comorbidità e dalla diversità dei trattamenti precedenti lo studio. Le varie analisi per sottopopolazioni condotte sono risultate sostanzialmente coerenti con le analisi principali per quanto riguarda la direzione dell'effetto del trattamento.

Non esistendo studi diretti che confrontino i nuovi anticoagulanti tra di loro in termini di efficacia e sicurezza, non è possibile stabilire con certezza quale tra essi sia preferibile ed in quale contesto. D'altra parte, come riconosciuto dalle stesse Linee Guida europee e da documenti delle Società Scientifiche italiane, l'eterogeneità dei trial clinici in cui le nuove molecole sono state testate (differenze nel disegno dello studio, nella popolazione di pazienti arruolati, nella definizione degli end point primari di sicurezza e nei periodi di follow-up) non consente un confronto "indiretto" [2, 3, 4]. A causa delle differenze tra le popolazioni incluse nei recenti trial sui NAO e della conseguente difficoltà nel confrontare l'effetto dei diversi farmaci, l'analisi dei sotto gruppi assume una grande importanza

### **Il ruolo di rivaroxaban e l'analisi dei sottogruppi**

Nel ROCKET [5] il rivaroxaban ha dimostrato, in una popolazione ad alto rischio con uno score CHADS2 >2, pari efficacia in termini di prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche (1.7% vs 2.2%,  $P < 0.001$ ), pari incidenza di sanguinamenti maggiori e minori rispetto ai VKA ma con una riduzione significativa delle emorragie intracraniche (0.5% vs. 0.7%,  $P = 0.02$ ) e dei sanguinamenti fatali (0.2% vs. 0.5%,  $P = 0.003$ ). Esso, anche per la facilità della mono somministrazione, si propone quindi per efficacia e maneggevolezza.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni importanti studi e sottoanalisi dello studio ROCKET-AF che chiariscono alcuni dettagli e possono meglio orientare nella scelta del farmaco più appropriato.

#### **L'insufficienza renale moderata**

Dei 14.264 pazienti randomizzati nel ROCKET, 2950 (20.7%) avevano un'insufficienza renale moderata (con clearance della creatinina 30-49 mL/min) all'arruolamento e venivano trattati nello studio con un dosaggio ridotto di. I pazienti randomizzati in questo gruppo erano più anziani (mediana dell'età 79 anni), avevano uno score CHADS2 di 3.7, una maggiore prevalenza di scompenso cardiaco, infarto miocardico ed arteriopatia periferica ed una più alta incidenza di eventi durante lo studio, indipendentemente dal trattamento anticoagulante ricevuto. Nell'analisi per protocollo si osservava nei

trattati con rivaroxaban il 2.32 per 100 pazienti/anno di eventi dell'end point primario verso il 2.77% dei trattati con VKA. Il risultato aveva lo stesso andamento di quello ottenuto nei pazienti con clearance della creatinina > 50mL/min (1.57 per 100 pazienti/anno verso 2.00 per 100 pazienti/anno rispettivamente). L'analisi eseguita con il metodo intention to treat mostrava risultati analoghi (HR 0.86; 95% CI 0.63-1.17). L'incidenza dei sanguinamenti maggiori e non maggiori rilevanti (17.82 verso 18.28 per 100 pazienti/anno) e di quelli intracranici (0.71 verso 0.88 per 100 pazienti/anno) era sovrapponibile nei due bracci dello studio, mentre i sanguinamenti fatali erano meno frequenti tra i trattati con rivaroxaban (0.28 verso 0.74 per 100 pazienti/anno).

In definitiva i pazienti con insufficienza renale moderata, trattati con una singola dose di 15 mg/dì di rivaroxaban, rispetto a quelli trattati con VKA rispondono favorevolmente così come quelli con funzione renale conservata trattati con la dose di 20 mg/dì.

#### **La cardioversione elettrica**

Lo scorso anno era stata pubblicata un'analisi post hoc sul sottogruppo di pazienti del ROCKET AF sottoposti a cardioversione durante il follow up dello studio [7]. Si trattava di 143 pazienti sottoposti a cardioversione elettrica e di 142 sottoposti a cardioversione farmacologica. L'incidenza dell'ictus/embolie sistemiche e della mortalità era risultata simile nei pazienti trattati con rivaroxaban e VKA (rispettivamente 1.88 verso 1.86 ed 1.88 verso 3.73 interazione  $p=0.58$ ). Va comunque sottolineato come in generale i dati sulla cardioversione di pazienti trattati con NAO fossero scarsi e provenienti tutti da analisi post hoc, metodo con evidenti limitazioni.

Per questo motivo è importante segnalare la recente pubblicazione dell'X-VerT [8], primo studio randomizzato sull'utilizzo dei NAO in soggetti con FA non valvolare sottoposti a cardioversione elettrica. Nell'X-VerT sono stati randomizzati a rivaroxaban o a VKA, in rapporto 2:1, 1504 candidati a cardioversione elettrica o farmacologica in elezione, secondo una strategia di cardioversione precoce (1-5 giorni) o ritardata (3-8 settimane dalla randomizzazione). L'end point primario era composto da ictus, TIA, embolia periferica, infarto miocardico e morte cardiovascolare. Rivaroxaban risultava globalmente associato a un rischio tromboembolico e emorragico basso e simile a quello osservato con l'uso di antagonisti della vitamina K (0.51% vs 1.02%,  $RR=0.50$ ; 95% CI 0.15-1.73). Eventi emorragici si sono verificati nello 0.61% nei pazienti trattati con rivaroxaban e nello 0.80% dei pazienti trattati con VKA ( $RR=0.76$ ; 95% CI 0.21-2.67). Questo andamento era evidente sia nei pazienti avviati alla strategia di cardioversione precoce che in quelli avviati verso quella tardiva. Va osservato che, per quanto lo studio non avesse la potenza statistica per evidenziare differenze statisticamente significative (per questo sarebbe stato necessario arruolare 25-30.000 pazienti), i rapporti di rischio indicano una chiara tendenza verso la riduzione delle complicanze emboliche ed emorragiche.

Nella cardioversione precoce rivaroxaban somministrato almeno quattro ore prima della cardioversione permetteva già una efficace e sicura anticoagulazione mentre in quella ritardata il farmaco consentiva di eseguire la cardioversione dopo un periodo più breve e certo rispetto a quello necessario con VKA (25 giorni vs 34 giorni). Nel corso dello studio, 95 pazienti con VKA non hanno potuto eseguire in 3° settimana la cardioversione, perché non ottimamente scoagulati contro 1 solo paziente trattato con Rivaroxaban, presentandosi così Rivaroxaban come un farmaco efficace e maneggevole.

### Lo scompenso cardiaco

All'interno dello studio ROCKET [9] 9033 pazienti (63.7%) risultavano avere una diagnosi di scompenso cardiaco, definito come storia di scompenso cardiaco o presenza di una frazione di eiezione < 40%. I pazienti con scompenso avevano più spesso una fibrillazione atriale persistente (83% vs 77%) ed uno score CHADS2 più alto (3.7 vs 3.1) rispetto ai pazienti senza scompenso. L'efficacia di rivaroxaban in termini di incidenza di ictus o embolia sistemica rispetto al VKA risultava equivalente nei soggetti con scompenso (1.9 vs 2.09) e senza scompenso (2.1 vs 2.54; p interazione = 0.62). Il rischio di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti era simile tra rivaroxaban e VKA nei pazienti con scompenso (14.22 vs 14.02) e senza scompenso (16.12 vs 15.35; p interazione = 0.99). Nei soggetti con scompenso cardiaco l'efficacia del rivaroxaban era indipendente dal valore della frazione di eiezione (< 40% o ≥ 40%), frazione di eiezione preservata vs ridotta), della classe NYHA (I-II vs III-IV), o CHADS2 score (2 vs ≥ 3). Rivaroxaban determinava però una incidenza significativamente minore di ictus emorragico nei soggetti con scompenso cardiaco, come già nell'intera popolazione dello studio. Questi dati pertanto suggeriscono che il rivaroxaban rappresenta una alternativa efficace e sicura al VKA anche nei soggetti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale non valvolare, tradizionalmente ritenuti a maggior rischio di complicanze emboliche.

### I diabetici

In una seconda sottoanalisi del ROCKET AF [10] sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban in pazienti con e senza diabete mellito.

Nello studio 5635 pazienti erano affetti da diabete mellito. Una piccola parte di questi è stato trattato con dosaggio ridotto di rivaroxaban (15 mg/die), in base alla funzione renale, rispetto ai pazienti non diabetici (16% vs 24%).

Il rischio di ictus e tromboembolismo sistemico nei pazienti diabetici, trattati con rivaroxaban e VKA (1.59% vs 2.15%; HR=0.74; p=0.055), era simile al rischio rilevato nei pazienti senza diabete mellito (1.77% vs 2.16%, p interazione = 0.60) e consistente con i risultati generali dello studio.

Il rischio di sanguinamenti maggiori (HR=0.98; p=0.84), oppure maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti (HR=0.97; p=0.57), nei pazienti diabetici trattati con rivaroxaban era simile ai pazienti trattati con VKA, e.) ed era consistente con i

risultati ottenuti nei pazienti senza diabete (p interazione= 0.15 e 0.42 rispettivamente). Nella sottoanalisi si osservava un trend verso la riduzione del rischio di emorragie intracraniche con rivaroxaban rispetto a VKA (HR 0.50; p=0.07).

In definitiva rivaroxaban è pari a VKA per efficacia e sicurezza in pazienti con e senza diabete mellito e rappresenta quindi una alternativa efficace e maneggevole, anche per la monosomministrazione, rispetto al VKA nella prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con fibrillazione atriale.

### La metanalisi sul rischio di infarto miocardico

Una metanalisi [11] ha valutato il rischio di infarto miocardico correlato all'uso del rivaroxaban. Sono stati presi in considerazione nove studi in cui veniva utilizzato il farmaco: uno studio nell'ambito della prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare, due studi nelle sindromi coronariche acute, quattro nella profilassi a breve termine della trombosi venosa profonda e due nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Rivaroxaban era confrontato con enoxeparina da sola o seguita da VKA in sei studi, con placebo in due e con VKA in uno. La popolazione dei nove studi comprendeva 58.827 pazienti, di cui tre studi (ROCKET AF, ATLAS ACS TIMI 46 ed ATLAS ACS 2 TIMI 51) comprendevano il 73% dei pazienti totali ed il 97% degli eventi registrati.

Rivaroxaban risultava associato ad un rischio di infarto miocardico significativamente più basso rispetto ai farmaci usati nel braccio di controllo (OR= 0.82; 95% IC 0.72-0.94; P= 0.004), a fronte di una buona eterogeneità dei dati analizzati (I<sup>2</sup>=0%) e in una varietà di condizioni cliniche ed in confronto con diversi regimi terapeutici. I dati di altri studi suggeriscono che questo non sia un effetto di classe e dunque che il dato sia importante per operare una scelta terapeutica nel campo dell'anticoagulazione in presenza di elevato rischio cardiovascolare.

### Conclusioni

Le evidenze sui NAO ed in particolare su rivaroxaban si sono arricchite di nuovi elementi che possono portare ulteriore chiarezza in un campo che esploriamo quotidianamente, caratterizzato da scelte terapeutiche delicate e difficili.

Rivaroxaban rappresenta quindi una alternativa efficace e maneggevole alla TAO, anche grazie alla sua posologia in mono somministrazione, nella prevenzione dell'ictus ed eventi tromboembolici periferici in un ampio setting di pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare

### Riassunto

*Dopo la pubblicazione del ROCKET AF sono state eseguite alcune analisi su sottogruppi di pazienti dello studio, utili a meglio comprendere l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban in diversi contesti. In particolare sono stati analizzati i sottogruppi di pazienti con insufficienza renale moderata, con scompenso cardiaco e quelli con diabete*

*mellito. Sono inoltre presentati i risultati della sottoanalisi sui pazienti sottoposti a cardioversione elettrica o farmacologica durante il follow up del ROCKET AF ed il nuovo studio randomizzato X-VerT sulla cardioversione elettrica. Infine viene esaminata la metanalisi sul rischio di infarto miocardico comprendente tutti gli studi che hanno utilizzato rivaroxaban, uno nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, due nelle sindromi coronariche acute, quattro nella profilassi della trombosi venosa profonda e due nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare.*

*Parole chiave: fibrillazione atriale, nuovi anti-coagulanti orali, rivaroxaban.*

### Bibliografia

1. Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment. *QJPH* 2013; 2: 7.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R *et al* for ESC Task Force Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012; 33, 2719-2747.
3. Linee Guida AIAC per la gestione ed il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *GIC* 2013; 14(3): 215.
4. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale a ruolo dei nuovi anti-coagulanti orali. *GIC* 2013; 14(4): 295.
5. Patel MR, Mahaffey, KW, Garg Y *et al* for the ROCKET investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
6. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D *et al*. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-2394.
7. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y *et al*. Outcomes After Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19): 1998-2006.
8. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL *et al* on behalf of X-VerT investigators Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J Advance Access* September 2, 2014.
9. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR *et al*. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients With Heart Failure and Nonvalvular Atrial Fibrillation: Insights From ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 740-747.
10. Halperin JL *et al*. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes: a subgroup analysis of the ROCKET-AF trial. *Circulation* 2012; 126 (Issue 126): Abstract 15544.
11. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis* 2013; 24(8): 628-35.